



FACULDADE DE  
**MEDICINA**  
LISBOA

Ano Lectivo  
2015/2016

Artigo de Revisão

# **ESCHERICHIA COLI E INFECÇÃO URINÁRIA RECORRENTE EM PEDIATRIA**

**Clínica Universitária de Pediatria**

**Catarina Sofia Ribeiro Pereira, nº 12705**

**Dr. Paulo Calhau**

# ESCHERICHIA COLI E INFECÇÃO URINÁRIA RECORRENTE EM PEDIATRIA

## Resumo

A infecção recorrente do tracto urinário é frequente em idade pediátrica e associa-se a grande morbilidade clínica, ausência escolar e laboral e elevados custos em saúde. Actualmente, os algoritmos de diagnóstico e de investigação não são suportados por evidência sólida, e a prevenção da recorrência é pouco eficaz. O objectivo desta revisão é a identificação dos principais factores que potenciam a recorrência de infecção urinária e intervenções preventivas que possam substituir ou complementar a profilaxia antibiótica.

## Abstract

The recurrence of urinary tract infections (UTI) is frequent in the pediatric setting and it's associated with high disease burden, school and office absence and elevated healthcare costs. Currently, the diagnosis, management and follow-up of urinary tract infection in children remains controversial, and prevention of recurrence remains uneffective. This review identifies important landmarks in the pathogenesis of UTI recurrency and the possible preventive measures that might replace or complement antibiotic prophylaxis.

## Introdução

Infecção urinária (IU) é definida como bacteriúria significativa e sintomática, e é uma infecção comum em idade pediátrica, de etiologia quase sempre bacteriana e com apresentação clínica muito variável.<sup>(1,2)</sup>

Quando a IU apresenta envolvimento do tracto urinário superior denomina-se pielonefrite aguda, que se manifesta geralmente por febre (temperatura  $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$ ) e outros sintomas como dor lombar e/ou abdominal, geralmente apenas verbalizáveis por crianças com idade superior a dois anos. Nos primeiros três meses de vida a doença manifesta-se geralmente por sinais sistémicos inespecíficos de inflamação, como labilidade térmica, vômitos, menor ingesta láctea, má progressão ponderal, desidratação e desequilíbrios hidroelectrolíticos, irritabilidade, letargia e hipotonia.<sup>(3)</sup>

As IU confinadas ao tracto urinário baixo – cistites e uretrites – são geralmente afebris e manifestam-se por sintomas locais como ardor miccional, disúria e poliaquiúria.<sup>(4)</sup>

Apesar de a IU poder ser um episódio único e isolado, a sua recorrência é relativamente frequente, e pode levar à formação de cicatrizes renais na sequência de pielonefrite(s) aguda(s).

Após um primeiro episódio de IU, os cuidadores devem ser informados dos sinais e sintomas sugestivos de uma eventual recorrência infecciosa, de forma a diminuir o limiar de suspeita clínica.

A IU recorrente é definida como dois ou mais episódios de pielonefrite aguda, ou um episódio de pielonefrite aguda e mais de um episódio de IU baixa ou três episódios de IU baixa.<sup>(5)</sup>

A IU – isolada ou recorrente – pode ocorrer em tractos urinários íntegros, ou associar-se a patologia de base, como malformações congénitas do tracto urinário, nomeadamente refluxivas e obstrutivas.

O refluxo vesicoureteral (RVU) é definido como um fluxo retrógrado de urina da bexiga para o uretero e é um achado frequente em crianças com história de IU. Uma revisão sistemática que reuniu nove ensaios clínicos com um total de 6.457 crianças com IU concluiu que 32% apresentavam algum grau de RVU. A incidência de RVU na população em geral é inferior a 1%.<sup>(6)</sup>

A uropatia obstrutiva congénica é a principal causa de doença renal crónica em Pediatria. Num estudo retrospectivo (n=128), no qual foram incluídos doentes com uropatia obstrutiva sem RVU concomitante, verificou-se ocorrência de IU em 39% dos casos, face aos 11% da população de controlo.<sup>(7)</sup>

Dada a efectiva morbilidade desta patologia e as complicações a longo prazo que podem resultar da formação de cicatrizes renais, têm sido feitos esforços no sentido de prevenir a recorrência da IU.<sup>(8,9)</sup> A probabilidade de formação de cicatrizes renais após IU recorrente é inferior a 5% quando um cintigrama efetuado antes da ocorrência da primeira IU foi normal.<sup>(10)</sup>

Estudos mais recentes demonstraram uma diminuição significativa desta associação, tendo-se tornado evidente ao longo das últimas três décadas, graças à generalização da ultrassonografia pré-natal, que a hipodisplasia renal associada a RVU congénito é a principal causa de lesão renal em crianças que progridem para a necessidade de terapêuticas de substituição renal mesmo na ausência de antecedentes de IU febril e/ou persistência de RVU.<sup>(11,12)</sup>

A ocorrência de IU e a gravidade da doença dependem da virulência do organismo responsável pela infecção, de factores anatómicos, da integridade dos mecanismos de defesa e de uma intervenção terapêutica adequada.

Um estudo reuniu informação clínica de 18 centros europeus de Nefrologia Pediátrica de 10 países (4.745 doentes) e concluiu que o agente etiológico mais frequente de IU é a *Escherichia coli* uropatogénica (ECUP), responsável por 70 a 90% dos casos, na comunidade e em contexto hospitalar. Outros agentes isolados incluem *Klebsiella spp*, *Enterococcus spp*, *Enterobacter spp*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas spp*, *Staphylococcus aureus* e *Haemophilus influenzae*.<sup>(13)</sup> Estes agentes não possuem habitualmente os factores de virulência facilitadores do desenvolvimento de infecção num tracto urinário íntegro, dependendo com mais frequência da existência de anomalias estruturais e/ou funcionais que potenciam a estase urinária.

Este trabalho de revisão pretendeu analisar os principais factores que potenciam o desenvolvimento de IU recorrente, bem como as intervenções preventivas estudadas até à data.

A revisão da literatura, estendida até 30 de março de 2016, foi efectuada primariamente a partir da base de dados Pubmed®. A estratégia de procura incluiu as palavras chave "pediatric", "urinary tract infection/UTI", "virulence factors", "defense mechanisms", "*Escherichia coli* / *E. coli*", "vesicoureteral reflux", "imaging studies", "prevention" – isoladamente ou em diversas associações. Outros artigos foram posteriormente adicionados, para resolução de dúvidas, análise da qualidade de estudos e *insight* sobre patologias estruturais do tracto urinário não directamente desenvolvidas no texto. De um total de 110 artigos analisados, 58 foram incluídos como referências, numeradas pela ordem de citação no trabalho.

## **Factores do Agente**

A *E. coli* é um bacilo gram negativo da família Enterobacteraceae e parte integrante da flora comensal do tracto gastrointestinal. A esmagadora maioria das estirpes não provoca doença, mas podem tornar-se patogénicas através da aquisição de DNA exógeno proveniente de plasmídeos e/ou vírus bacteriófagos. Estas estirpes virulentas são uma causa importante de gastroenterite, meningite neonatal, sépsis e IU.<sup>(14)</sup>

O tracto urinário não foi considerado até há alguns anos um reservatório de *E. coli* pelo facto de não existir crescimento bacteriano na urocultura após um episódio de IU adequadamente tratada. No entanto, foi mais recentemente demonstrado que o facto de a urina não ter crescimento bacteriano não invalida a sua presença na mucosa vesical.<sup>(15)</sup>

A persistência bacteriana no tracto urinário é facilitada por uma complexa via de diferenciação bacteriana, elucidada em modelos de ratinho através da observação de fragmentos vivos de bexiga infectada por microscopia de fluorescência. Existe evidência indirecta de que o mesmo ocorre em humanos.

Justice *et al.* demonstraram experimentalmente que as comunidades bacterianas intracelulares formadas por ECUP passam por quatro estadios de desenvolvimento que diferem em relação à taxa de crescimento, alongação bacteriana, organização das colónias, motilidade e eventual dispersão.<sup>(16)</sup>

Uma a três horas após a inoculação de ECUP ocorre a invasão do citoplasma da célula do epitélio superficial, a bactéria sai do lisossoma para o citoplasma por um mecanismo não totalmente compreendido mas dependente da adesina FimH, localizada na extremidade dos *pili* tipo 1.<sup>(17)</sup> Numa primeira fase, cerca de oito horas após a infecção, as bactérias não apresentam mobilidade, têm conformação de bastonetes e apresentam uma taxa de crescimento rápida em colónias pouco organizadas que se encontram dispersas no citoplasma de células superficiais do epitélio vesical. Numa segunda fase, a colecção bacteriana intracitoplasmática pouco organizada sofre uma maturação, diminuindo a taxa de replicação e assumindo a forma de cocos que se organizam de forma muito densa em inclusões com uma arquitectura globular e com um perfil semelhante à formação de biofilme que ocupa a maior parte do citoplasma. Cerca de doze horas após a infecção inicia-se a terceira fase deste processo fisiopatológico, no qual as bactérias readquirem mobilidade e retomam o fenótipo de bastonete, permitindo a perda da organização em biofilme, a sua desagregação da comunidade bacteriana intracelular e eventual efluxo da célula hospedeira. Durante a quarta fase ocorre filamentação bacteriana, que aparentemente surge em resposta à imunidade inata.

As bactérias que se destacam da comunidade intracelular e saem do citoplasma da célula superficial da bexiga têm capacidade de reinfectar novas células e reiniciar a cascata de formação de colónias intracelulares, mas com uma cinética de replicação mais lenta e que culmina na formação de reservatórios bacterianos intracelulares quiescentes contidos em endossomas que expressam Lamp 1<sup>+</sup> <sup>(a)</sup> na sua superfície.<sup>(16,18)</sup>

Esta parece ser uma fonte de recorrência da IU, teoria apoiada pelo facto de as bactérias

---

<sup>a</sup> Lamp1<sup>+</sup> é uma glicoproteína transmembranar associada à membrana lisossomal, sendo que reservatórios bacterianos quiescentes alojados em vesículas endossómicas que expressam esta proteína resistem até 12 semanas no urotélio sem suscitar resposta inflamatória por parte do hospedeiro ou induzir exfoliação do epitélio.

envolvidas serem frequentemente semelhantes em termos de genótipo e fenótipo, o que vai contra o conceito de reinoculação do tracto urinário.<sup>(18)</sup>

A gravidade da IU é determinada por factores de virulência da estirpe infecciosa, responsáveis pela activação de vias de sinalização através de Toll-like receptors (TLRs), factores reguladores de interferão e Interferão tipo 1, e pela activação de uma resposta do hospedeiro contra a infecção. Os factores de virulência podem ser categorizados em motilidade, adesinas fimbriadas, outras proteínas membranares, toxinas, cápsula, lipossacárido (LPS) e organelos de aquisição, quelação e processamento do ferro.

A filamentação bacteriana – já anteriormente referida – parece ser um passo crítico para a sobrevivência intracelular; vinte horas após a infecção, o fenótipo filamentososo predomina no lúmen vesical pelo facto das bactérias neste estadio de divisão celular não serem afectadas pela acção citotóxica das células polimorfonucleares. A indução de filamentação parece ser uma resposta da ECUP à resposta inflamatória, pois não ocorre em ratinhos *knock-out* para o gene que codifica o receptor TLR 4.<sup>(18)</sup>

As adesinas são essenciais para o início do processo infeccioso. As fímbrias P permitem a ligação ao urotélio através de glicoesfingolípidos da série globo; esta ligação induz a libertação de ceramida, que age como agonista do TLR-4 e consequentemente conduz ao desenvolvimento de dor e inflamação local.<sup>(19)</sup> Os *pili* tipo 1 são mediadores da colonização e participam nas ligações interbacterianas e formação de biofilme, ligando-se a receptores ricos em D-manose. Estas duas adesinas têm um papel sinérgico na fisiopatologia da pielonefrite aguda, pois a sua acção conjunta permite o desenvolvimento mais célere de obstrução do nefrónio.<sup>(20)</sup>

As fímbrias S e F1C ligam-se ao ácido siálico presente nas glicoproteínas sializadas e glicolípidos das células do hospedeiro e facilitam a disseminação bacteriana nos tecidos. Para além da ECUP, estirpes que expressam estas adesinas associam-se a sépsis e a meningite neonatal.<sup>(21)</sup>

Apesar de a *E. coli* conseguir estabelecer reservatórios bacterianos, tanto nas células superficiais do urotélio como nas camadas mais profundas de células menos diferenciadas, o que depende da integridade da barreira do urotélio, a capacidade de replicação bacteriana é influenciada pelo grau de diferenciação das células epiteliais infectadas e o ressurgimento da infecção parece estar relacionado com a redistribuição

de actina no citoesqueleto que ocorre aquando da diferenciação celular.<sup>(22)</sup> A regulação molecular do *feedback* negativo das vias TGF- $\beta$  e Wnt/Ca<sup>2+</sup>, responsáveis pela diferenciação de células imaturas, pode ser importante na etiologia da IU recorrente e com potencial interesse terapêutico.<sup>(23)</sup>

Um estudo em ratinhos realizado por Mysorekar et al. concluiu que o tratamento com sulfato de protamina – uma proteína catiónica que induz exfoliação do epitélio – da infecção vesical cujos reservatórios quiescentes intracelulares se limitavam apenas à camada superficial do urotélio, levou à erradicação bacteriana em 100% dos animais tratados. O mesmo não aconteceu quando a inoculação bacteriana inicial foi realizada sobre epitélios cujas barreiras química e/ou celular se encontravam danificadas *ab initio*, o que levou à formação de maior quantidade de reservatórios quiescentes intracelulares que se estendiam também às camadas celulares mais profundas. Nestes casos, o tratamento com sulfato de protamina induziu a reemergência da infecção em apenas cerca de metade dos ratinhos examinados.<sup>(24)</sup>

Outras investigações puseram em evidência o papel preponderante da aquisição de ferro na patogenecidade da ECUP. Esta bactéria apresenta no seu genoma a codificação de vários sistemas (aerobactina, salmoquelina e yersiniabactina) aparentemente redundantes de aquisição, transporte e reciclagem deste ião, que se encontram sobreexpressos nas comunidades bacterianas intracelulares previamente referidas.<sup>(25)</sup>

As toxinas são factores de virulência secretados pela ECUP que participam na fisiopatologia da infecção e que podem ser responsáveis pela sintomatologia de IU através da estimulação da resposta inflamatória. A  $\alpha$ -hemolisina é a toxina de ECUP mais descrita e melhor estudada até à data na associação com a pielonefrite aguda; esta lipoproteína tem uma actividade dose-dependente sobre as células do urotélio e tem a capacidade de, em altas concentrações, lisar eritrócitos e células nucleadas, processo que permite não só a disrupção de barreiras celulares mas também o acesso a nutrientes e depósitos de ferro; em baixas concentrações a hemolisina induz apoptose celular, através do aumento do Ca<sup>2+</sup> intracelular, e exfoliação do epitélio vesical.

O factor citotóxico necrotizante 1 é expresso por cerca de um terço das estirpes de ECUP causadoras de pielonefrite aguda e também parece participar na invasão e exfoliação do epitélio renal, mas os mecanismos de acção não se encontram totalmente esclarecidos.

Estudos *in vitro* demonstraram também um papel relevante desta toxina na interferência com a fagocitose de células polimorfonucleares. A toxina autotransportadora secretada e a toxina citolítica distensora induzem morte das células vesicais e renais.<sup>(21)</sup>

### **Factores do Hospedeiro**

Em resposta à presença e agressão do microorganismo patogénico, alguns indivíduos desenvolvem infecções graves por oposição a outros que se apresentam com quadros infecciosos ligeiros e autolimitados. O conhecimento dos factores que afectam a susceptibilidade individual é ainda escasso, mas é reconhecido o papel da variabilidade genética da imunidade inata.<sup>(26)</sup>

Na resposta ao processo infeccioso, o hospedeiro produz citocinas inflamatórias, aumenta a diurese para a expulsão de bactérias não aderentes, as células do endotélio efectuem exocitose das bactérias intracelulares e ocorre exfoliação das células que contêm reservatórios bacterianos quiescentes ou com adesão bacteriana extracelular.<sup>(4,27)</sup>

Ao contrário do que foi postulado em paradigmas anteriores, nos mamíferos o urotélio não tem apenas uma função de barreira. Experiências realizadas em modelos de bovino comprovaram que o urotélio consegue modificar activamente o conteúdo proteico da urina através de secreção polarizada, para o lúmen vesical, de activadores do plasminogénio e respectivas proteínas inibitórias, acção regulada pelo AMP cíclico e pelo  $\text{Ca}^{2+}$ , o que é responsável pela exfoliação superficial do epitélio.<sup>(28)</sup>

A urina humana contém proteínas manosiladas, também denominadas glicoconjugados, como as proteínas de Tamm-Horsfall, monooligossacáridos que funcionam como inibidores solúveis que se ligam aos *pili* tipo 1 e aos resíduos de ácido siálico e inibem respectivamente a função das adesinas FimH e das fimbrias S expressas pela ECUP.<sup>(26)</sup>

A secreção de imunoglobulina A (Ig-A) – um dos principais mediadores da imunidade humoral nas mucosas – tem um papel importante no tracto urinário inferior ao provocar a aglutinação de microorganismos e interferir com a sua adesão às mucosas. Níveis baixos desta imunoglobulina associam-se a uma maior recorrência de IU.<sup>(29)</sup> Em sentido oposto, o baixo pH urinário, a osmolaridade da urina e a presença de sais, ureia e ácidos orgânicos reduzem a sobrevivência bacteriana e inibem o crescimento bacteriano.<sup>(27)</sup>



Ainda a respeito da função secretora do urotélio, os glicosaminoglicanos são secretados pelo epitélio de transição e ligam-se à sua superfície, evitando a adesão bacteriana e protegendo o epitélio vesical contra a toxicidade da urina. Alterações na camada superficial de glicosaminoglicanos – que ocorrem fisiologicamente ao longo do ciclo menstrual – aumentam a vulnerabilidade vesical à infecção e predisõem o hospedeiro para a recorrência de IU.<sup>(30)</sup>

A lactoferrina é uma proteína do hospedeiro presente na urina. Tem uma acção semelhante à da tranferrina, uma proteína de fase aguda; ambas actuam como quelante do ião ferro e a lactoferrina está aumentada durante a IU criando um mecanismo de competição metabólica com o microorganismo. Ainda acerca deste mecanismo, outros trabalhos puseram em evidência que células do urotélio nas proximidades das comunidades bacterianas intracelulares sobreexpressam genes para o receptor da transferrina e da lipocalina 2, que estão envolvidos no sequestro de ião ferro.<sup>(21,25,27)</sup>

A imunidade inata tem um papel importante na patogénese da IU. Alterações genéticas que reduzem a função do TLR 4 <sup>(b)</sup> associam-se a bacteriúria assintomática, em que ocorre persistência da bactéria sem que no entanto haja patogenia nem sintomatologia associada.<sup>(26)</sup>

Por outro lado, em crianças com pielonefrite aguda recorrente, foi demonstrada a presença de polimorfismos que produzem diminuição da transcrição do receptor da Interleucina-8 (CXCR1) e da expressão do Factor regulador do Interferão-3, que promove a transcrição de citocinas e quimiocinas que participam na resposta inflamatória. Ratinhos *knockout* para o gene que codifica este factor – *Irf3* – apresentam com menor frequência pielonefrites agudas complicadas com urosépsis e formação de abscessos e cicatrizes renais. O mesmo ocorre na ausência de ambos os alelos do gene *mCxcr2*, que codifica o CXCR1 e se acompanha também de má resposta quimiotáctica das células polimorfonucleares.<sup>(31)</sup>

No que se refere à importância da idade na prevalência das IU, vários estudos evidenciaram que a IU recorrente é mais frequente em idades inferiores a seis meses. Tal parece no entanto dever-se a um viés de selecção, já que aqueles apenas incluem

---

<sup>b</sup> O toll-like receptor 4 (TRL 4), também designado por CD284, é responsável pela activação da imunidade inata, através da mediação da produção de citocinas em resposta ao reconhecimento de padrões moleculares expressos pelos microorganismos infecciosos, como por exemplo o liposacárido (LPS) - um componente das bactérias gram negativas.

crianças avaliadas em contexto hospitalar. Estudos que abrangeram o seguimento de crianças em contexto de cuidados de saúde primários concluíram que crianças entre os dois e os seis anos de idade têm maior risco de recorrência.<sup>(32,33)</sup>

Outros factores de risco para a recorrência de IU incluem raça caucasiana, RVU grave (graus 4 e 5).<sup>(32)</sup>

A prevalência de distúrbios funcionais de eliminação dos tractos digestivo e urinário (*bladder and bowel dysfunction* na literatura anglossaxónica) é desconhecida mas parece ter um papel importante na recorrência da IU em idade pediátrica. Nos casos de RVU pode inclusivamente ser responsável pelo atraso na sua resolução espontânea.<sup>(34)</sup>

A existência de obstipação em idade pediátrica, ao provocar compressão do corpo e colo vesicais, leva a um aumento da pressão de armazenamento de urina na bexiga e à existência de urina residual.<sup>(35)</sup>

Acerca da influência dos distúrbios funcionais da eliminação urinária, estudos realizados em crianças com bexiga neurogénica como nos casos de mielodisplasia, demonstraram que disfunções secundárias a alterações da inervação vesical – como hiperatividade do detrusor e *compliance* vesical diminuída – podem aumentar o risco de IU. Apesar da fisiopatologia não estar totalmente esclarecida pensa-se que a isquémia induzida por aumento da pressão intravesical e também o aumento da distensão vesical, levam a uma diminuição do fluxo sanguíneo e a um défice na resposta imunitária a agentes infecciosos.<sup>(36)</sup>

Admite-se também que a hipertoncidade das paredes musculares lisas do tracto urinário inferior produz alterações da pressão intraluminal e/ou fluxo urinário que comprometem o esvaziamento vesical – importante mecanismo de protecção contra a IU, ao prevenir a estase urinária e consequente crescimento bacteriano.

A baixa *compliance* vesical, a existência de urina residual e a distensão do globo vesical são habitual e erradamente apenas valorizados quando já existe envolvimento do tracto urinário superior. É também necessário que existam consensos acerca dos valores de pressão/volume para os quais existe predisposição para o desenvolvimento de IU.<sup>(37)</sup>

A isquémia – já anteriormente referida – é também um possível mecanismo fisiopatológico na IU que apesar de estar teorizado e documentado desde os anos 70 do século passado não tem sido alvo de investigação complementar.

Num estudo que incluiu 30 mulheres adultas, com uma média de idades de 23 anos e história de IU recorrente, foi administrado estrogénio localmente, por via vaginal (estriol, 1 mg/dia durante 2 semanas e 2 vezes/semana até 1 mês de tratamento). A vasodilatação e melhoria da perfusão vesical e uretral, poderão ter justificado o considerável aumento de período livre de IU.<sup>(38)</sup>

Também a injeção de toxina botulínica no detrusor de doentes com bexiga neurogénica, ao melhorar a capacidade de reserva vesical com pressões vesicais inferiores, demonstrou eficácia na prevenção de IU.<sup>(39,40)</sup> São ainda necessários mais estudos para comprovar se a melhoria da perfusão resultante da diminuição da pressão intravesical atribuída à toxina botulínica contribui para aquela acção.

### **Profilaxia**

Na década de 70 do século XX, Smellie *et al.* propuseram a utilização de profilaxia antibiótica, com fármacos de elevada excreção renal e menor potencial de alteração da flora intestinal, administrados por via oral e na sua dose mínima eficaz, de forma a prevenir a multiplicação bacteriana a nível vesical e posterior ascensão no tracto urinário. A duração desta intervenção estender-se-ia até as defesas vesicais estarem restabelecidas (por exemplo, até à aquisição de contenção urinária e intestinal) ou até à alteração de outras susceptibilidades (resolução de RVU, por exemplo).<sup>(41)</sup>

Na presença de patologia refluxiva postulou-se que estaria recomendada profilaxia antibiótica diária de forma a prevenir a recorrência de IU com base num modelo teórico que relacionava directamente a presença de RVU com o risco de recorrência de IU e o desenvolvimento de cicatrizes renais. Este modelo teórico foi perdendo a sua força inicial e é actualmente pouco suportado por ensaios clínicos recentes que demonstraram pouco ou nenhum efeito protector na prevenção de ITU recorrente e cicatrização renal.<sup>(10,42,43)</sup>

Uma análise retrospectiva dos registos de cuidados de saúde primários de 74.974 crianças com idade igual ou inferior a seis anos concluiu que a profilaxia antibiótica não se associava a diminuição do risco de recorrência de IU e aumentava o risco de emergência de infecções resistentes.<sup>(44)</sup>

Uma revisão sistemática e meta-análise, elaborada pela Cochrane em 2011, abrangendo doze estudos (n=1.557), cinco dos quais (n=1.069) compararam a antibioterapia profilática com placebo/vigilância, concluiu que existe uma diminuição modesta na

recorrência das IU, independente da presença de RVU. A redução do risco estimado foi de 8% e corresponde a uma necessidade de tratar 12 a 13 crianças durante 12 meses de forma a prevenir um episódio de IU. Os dados retirados dos estudos demonstram poucos efeitos adversos, mas um risco aumentado de resistência antibiótica ao agente profilático em episódios subsequentes. No entanto, existe demasiada heterogeneidade entre os estudos no que toca à idade de inclusão, distribuição homogénea de género, método de colheita usado para urocultura, tipo e duração de profilaxia (de 10 semanas até 12 meses) e de duração de seguimento e até na definição e diagnóstico de IU para que possam ser generalizadas conclusões.<sup>(45)</sup>

O estudo RIVUR – Randomized Intervention for Children with Vesicoureteral Reflux – publicado em 2013, foi o maior ensaio prospectivo, aleatorizado e duplamente cego realizado neste âmbito até ao presente e incluiu 607 crianças com RVU primário (graus I a IV), com idades compreendidas entre os 2 meses e os 6 anos. Comparou-se a eficácia da profilaxia antibiótica com placebo, tendo-se concluído que aquela diminui a recorrência de IU em crianças com RVU, e aumenta, embora de forma estatisticamente não significativa, a resistência de *E. coli* ao fármaco utilizado (trimetoprim-sulfametoxazol). No que respeita a formação de cicatrizes renais, a profilaxia antibiótica não reduziu a incidência de cicatrizes renais *de novo*. Este estudo demonstrou ainda uma maior eficácia da profilaxia antibiótica na prevenção da recorrência de IU em crianças com distúrbios funcionais de eliminação dos tractos digestivo e urinário e em crianças cujo primeiro episódio de IU se acompanhou de febre. Por outro lado, 75% das crianças a quem foi administrado placebo não tiveram recorrência de IU ao longo do tempo de seguimento do estudo.<sup>(46)</sup>

A profilaxia antibiótica poderá então ser eficaz na prevenção da IU recorrente em alguns grupos de doentes; por outro lado, existem dúvidas crescentes se de facto a existência de IU recorrente provoca sequelas importantes a longo prazo em crianças com tractos urinários normais.<sup>(47)</sup>

A utilização de probióticos para modificação da bioflora perineal é uma abordagem profiláctica alternativa, isenta de efeitos adversos e que se baseia em diversos factores: exclusão competitiva, interferência com a adesão bacteriana, formação de biofilme, expressão dos factores de virulência, manutenção do pH e modulação da imunidade do hospedeiro.

Um estudo prospectivo aleatorizado, com o objectivo de comparar em crianças com RVU e ITU recorrente (n=128) a profilaxia probiótica (*Lactobacillus acidophilus*, 10<sup>8</sup> UCF/g) com a profilaxia antibiótica (trimetoprim/sulfametoxazol, 2/10 mg/kg) demonstrou uma ligeira diminuição, não estatisticamente significativa (32,8% versus 40,6%; P=0,348), da recorrência de IU em crianças com idades compreendidas entre uma semana e doze meses, bem como uma taxa de resistência antibiótica do organismo responsável pela IU recorrente significativamente mais baixa do que no grupo alocado para a profilaxia antibiótica.<sup>(8,48)</sup>

A D-manose é um hidrato de carbono não metabolizado pelo corpo humano que se liga competitivamente à *E. coli*, saturando as adesinas FimH, evitando a adesão bacteriana à parede do urotélio. Estudos em animais e *in vitro* demonstraram eficácia na prevenção de recorrência de IU. Este hidrato de carbono já se encontra comercializado como suplemento alimentar para a prevenção de IU.

Em 2013, Altarac *et al.* publicaram um estudo não aleatorizado, realizado em mulheres adultas (n=308), que comparou profilaxia antibiótica (nitrofurantoína, 50 mg), D-manose (2g) e ausência de atitude profilática em casos de IU recorrente (definida neste estudo como duas IU em seis meses ou três IU no espaço de um ano). Os autores concluíram que a reincidência foi superior no grupo não tratado (60%) comparativamente com os grupos medicados com D-manose (15%) e nitrofurantoína (20%) que não tiveram diferenças significativas.<sup>(49)</sup> Serão necessários mais ensaios clínicos e estudos de farmacocinética que determinem posologias adequadas.

O urotélio tem, em condições normais, baixo *turnover* celular. A utilização de agentes como o quitosano permite acelerar artificialmente a reactivação e o efluxo dos reservatórios bacterianos quiescentes através da exfoliação das células superficiais, por ruptura das *tight junctions* sem induzir uma resposta inflamatória completa, como ocorria com a administração de sulfato de protamina, já anteriormente referida. Em combinação com a antibioterapia permite melhorar a eficácia desta na eliminação dos reservatórios bacterianos e pode prevenir a recorrência da infecção.<sup>(8)</sup>

O *vaccinium macrocarpon*, presente no sumo de arando, demonstrou ser eficaz na redução do número de IU. O mecanismo de acção centra-se na proantocianidina que se liga competitivamente às fímbrias P bacterianas prevenindo a adesão aos receptores do urotélio. Parece ter maior *compliance* que a profilaxia antibiótica.<sup>(8,50)</sup>

A camada de glicosaminoglicanos – já anteriormente mencionada – é essencial na prevenção da aderência bacteriana à mucosa. O ácido hialurónico é um dos principais componentes desta barreira e, quando administrado por via intravesical, associa-se à deposição local de cadeias de glicano que reparam e/ou protegem a superfície do urotélio. A instilação intravesical semanal de ácido hialurónico ao longo de quatro semanas demonstrou ser eficaz e isenta de efeitos adversos em crianças (n=15) com IU recorrente, com uma resposta total ou redução parcial em 87%.<sup>(51)</sup> Esta modalidade terapêutica demonstrou eficácia noutras patologias do tracto urinário, nomeadamente na cistite hemorrágica secundária a quimioterapia e a radioterapia, na cistite intersticial do adulto e na redução da incidência de IU em adultos do sexo feminino. No entanto, o pequeno número de doentes é muito limitativo da qualidade deste estudo e não permite generalizar conclusões.

Também o polisulfato sódico de pentosano, com um mecanismo de acção similar, é um substituto sintético dos glicosaminoglicanos, que demonstrou evidência em estudos de fase II, mas cujos resultados em humanos permanecem inconclusivos.<sup>(8)</sup>

A propósito da circuncisão, a sua prática permanece controversa como intervenção profilática da IU. Não está recomendada como procedimento de rotina no recém-nascido, mas pode ser considerada em casos de balanite recorrente e de IU recorrente.

Uma revisão sistemática de ensaios aleatorizados e estudos observacionais demonstrou que a circuncisão diminui o risco de recorrência de ITU; no entanto, seria necessário circuncisar 111 crianças para prevenir um caso de recorrência de IU, valor que ainda assim se reduz para cinco a dez nos rapazes com RVU grave.<sup>(52)</sup>

A prevenção de IU recorrente passa necessariamente pelo tratamento dos mais diversos factores de risco. Se por um lado existem factores não modificáveis – idade, raça, hereditariedade –, existem outros nos quais é possível actuar.

Podem estar indicadas medidas comportamentais, como treino de esvaziamento vesical, fortalecimento muscular do pavimento pélvico, alteração do regime alimentar e aumento do consumo de fluidos. Mas pode também recomendar-se uma intervenção medicamentosa, nos casos de obstipação, e nos distúrbios de eliminação vesical, neste última situação com recurso a fármacos anticolinérgicos como a oxibutinina.<sup>(53)</sup>

Alguns agentes imunoactivos têm sido igualmente propostos para a prevenção de IU, utilizando ECUP inactivada ou proteínas recombinantes, incluindo adesinas e outras

proteínas de membrana.<sup>(54)</sup> Apenas três são dirigidos a um largo espectro de estirpes de ECUP: um que utiliza lisados bacterianos de 10 estirpes ECUP e que demonstrou ser eficaz num estudo de fase II<sup>(55)</sup>; outro que utiliza proteínas recombinantes de adesinas FimH que demonstrou ser protectora em modelos de cistite aguda de murino e primata<sup>(56)</sup>; e um terceiro, que inclui múltiplos receptores de aquisição de ferro.<sup>(57)</sup> A título de exemplo, o OM-89 é um agente imunoactivo composto por extractos de 18 estirpes de *E. coli*, que em vários ensaios clínicos demonstrou eficácia na prevenção de recorrência de IU face ao placebo; a sua administração é oral e diária durante um período de três meses, sugerindo-se repetição semestral ou anual.<sup>(58)</sup>

## Conclusão

Apesar das barreiras anatomofisiológicas e dos mecanismos de defesa do hospedeiro, a ECUP tem a capacidade de formar reservatórios bacterianos quiescentes que são o ponto de partida para a recorrência infecciosa.

A compreensão de todo o processo fisiopatológico e das suas etapas limitantes a nível molecular é essencial para o desenvolvimento de novas estratégias de prevenção da IU, dada a sua elevada prevalência e morbilidade em idade pediátrica.

As abordagens profiláticas alternativas à profilaxia antibiótica disponíveis actualmente não se encontram contempladas nas principais *guidelines*. Mas existe crescente evidência a favor da sua progressiva adopção, numa altura em que se verifica a emergência de estirpes resistentes, e a sua utilização é genericamente isenta de efeitos adversos.

A importância relativa dos factores de risco inerentes à ECUP encontra-se subestimada na literatura através do viés de selecção imposto pela principais orientações internacionais.

A maior atenção dedicada aos factores de risco poderá ser muito importante para a nossa actuação, perante um problema comum e recorrente.

Deverão ser assim implementadas novas estratégias de prevenção da recorrência da IU, mais centradas no agente etiológico, ciclo de replicação, factores de virulência e na resposta do hospedeiro.

## Referências

- <sup>1</sup> Jadresić, L. (2014). "Urinary tract infections in children." *Paediatrics and Child Health* 24(7): 289-292.
- <sup>2</sup> Roberts, K. B. (2011). "Urinary tract infection: clinical practice guideline for the diagnosis and management of the initial UTI in febrile infants and children 2 to 24 months." *Pediatrics* 128(3): 595-610.
- <sup>3</sup> Morello, W., et al. (2015). "Acute pyelonephritis in children." *Pediatric Nephrology*: 1-13.
- <sup>4</sup> Montini, G., et al. (2011). "Febrile urinary tract infections in children." *New England Journal of Medicine* 365(3): 239-250.
- <sup>5</sup> National Institute for Health and Care Excellence. Urinary tract infection in children. August 2007. Disponível em <http://www.nice.org.uk/guidance/cg54> (consultado em Fevereiro de 2016).
- <sup>6</sup> Jacobson, S., et al. (1999). "Vesico-ureteric reflux: occurrence and long-term risks." *Acta Paediatrica* 88(s431): 22-30.
- <sup>7</sup> Lee, J. H., et al. (2008). "Nonrefluxing neonatal hydronephrosis and the risk of urinary tract infection." *The Journal of urology* 179(4): 1524-1528.
- <sup>8</sup> Tewary, K. and H. Narchi (2015). "Recurrent urinary tract infections in children: Preventive interventions other than prophylactic antibiotics." *World J Methodol* 5(2): 13-19.
- <sup>9</sup> Snodgrass, W. T., et al. (2013). "Prevalence and risk factors for renal scars in children with febrile UTI and/or VUR: a cross-sectional observational study of 565 consecutive patients." *J Pediatr Urol* 9(6 Pt A): 856-863.
- <sup>10</sup> Garin, E. H., et al. (2006). "Clinical significance of primary vesicoureteral reflux and urinary antibiotic prophylaxis after acute pyelonephritis: a multicenter, randomized, controlled study." *Pediatrics* 117(3): 626-632.
- <sup>11</sup> Shaikh, N., et al. (2010). "Risk of renal scarring in children with a first urinary tract infection: a systematic review." *Pediatrics* 126(6): 1084-1091.
- <sup>12</sup> Garin, E. H., et al. (1998). "Primary vesicoureteral reflux: review of current concepts." *Pediatric Nephrology* 12(3): 249-256.
- <sup>13</sup> Alberici, I., et al. (2015). "Pathogens causing urinary tract infections in infants: a European overview by the ESCAPE study group." *European journal of pediatrics* 174(6): 783-790.
- <sup>14</sup> Makvana, S. and L. Krilov (2015). "Escherichia coli Infections." *Pediatrics in review/American Academy of Pediatrics* 36(4): 167.



- <sup>15</sup> Schilling, J. D. and S. J. Hultgren (2002). "Recent advances into the pathogenesis of recurrent urinary tract infections: the bladder as a reservoir for uropathogenic *Escherichia coli*." *International journal of antimicrobial agents* 19(6): 457-460.
- <sup>16</sup> Justice, S. S., et al. (2004). "Differentiation and developmental pathways of uropathogenic *Escherichia coli* in urinary tract pathogenesis." *Proc Natl Acad Sci U S A* 101(5): 1333-1338.
- <sup>17</sup> Martinez, J. J., et al. (2000). "Type 1 pilus-mediated bacterial invasion of bladder epithelial cells." *The EMBO journal* 19(12): 2803-2812.
- <sup>18</sup> Mulvey, M. A., et al. (2001). "Establishment of a persistent *Escherichia coli* reservoir during the acute phase of a bladder infection." *Infect Immun* 69(7): 4572-4579.
- <sup>19</sup> Bergsten, G., et al. (2005). "*Escherichia coli*, fimbriae, bacterial persistence and host response induction in the human urinary tract." *International Journal of Medical Microbiology* 295(6): 487-502.
- <sup>20</sup> Melican, K., et al. (2011). "Uropathogenic *Escherichia coli* P and Type 1 fimbriae act in synergy in a living host to facilitate renal colonization leading to nephron obstruction." *PLoS Pathog* 7(2): e1001298.
- <sup>21</sup> Bien, J., et al. (2012). "Role of Uropathogenic *Escherichia coli* Virulence Factors in Development of Urinary Tract Infection and Kidney Damage." *Int J Nephrol* 2012: 681473.
- <sup>22</sup> Blango, M. G., et al. (2014). "Forced resurgence and targeting of intracellular uropathogenic *Escherichia coli* reservoirs." *PLoS One* 9(3): e93327.
- <sup>23</sup> Eto, D. S., et al. (2006). "Actin-gated intracellular growth and resurgence of uropathogenic *Escherichia coli*." *Cellular microbiology* 8(4): 704-717.
- <sup>24</sup> Mysorekar, I. U. and S. J. Hultgren (2006). "Mechanisms of uropathogenic *Escherichia coli* persistence and eradication from the urinary tract." *Proc Natl Acad Sci U S A* 103(38): 14170-14175.
- <sup>25</sup> Reigstad, C. S., et al. (2007). "Functional genomic studies of uropathogenic *Escherichia coli* and host urothelial cells when intracellular bacterial communities are assembled." *Journal of Biological Chemistry* 282(29): 21259-21267.
- <sup>26</sup> Svanborg, C. (2013). *Urinary Tract Infections in Children: Microbial Virulence Versus Host Susceptibility. Hot Topics in Infection and Immunity in Children IX*. N. Curtis, A. Finn and J. A. Pollard. New York, NY, Springer New York: 205-210.

- <sup>27</sup> Mulvey, M. A., et al. (2000). "Bad bugs and beleaguered bladders: interplay between uropathogenic *Escherichia coli* and innate host defenses." *Proceedings of the National Academy of Sciences* 97(16): 8829-8835.
- <sup>28</sup> Deng, F.-M., et al. (2001). "Urothelial function reconsidered: a role in urinary protein secretion." *Proceedings of the National Academy of Sciences* 98(1): 154-159.
- <sup>29</sup> Fliedner, M., et al. (1986). "Urinary sIgA in children with urinary tract infection." *The Journal of pediatrics* 109(3): 416-421.
- <sup>30</sup> Maroclo, M. V., et al. (2005). "Urinary glycosaminoglycan excretion during the menstrual cycle in normal young women." *The Journal of urology* 173(5): 1789-1792.
- <sup>31</sup> Lundstedt, A.-C., et al. (2007). "A genetic basis of susceptibility to acute pyelonephritis." *PLoS One* 2(9): e825.
- <sup>32</sup> Keren, R., et al. (2015). "Risk factors for recurrent urinary tract infection and renal scarring." *Pediatrics* 136(1): e13-e21.
- <sup>33</sup> Conway, P. H., et al. (2007). "Recurrent urinary tract infections in children: Risk factors and association with prophylactic antimicrobials." *JAMA* 298(2): 179-186.
- <sup>34</sup> Lee, L. C. and M. A. Koyle (2014). "The Role of Bladder and Bowel Dysfunction (BBD) in Pediatric Urinary Tract Infections." *Current Bladder Dysfunction Reports* 9(3): 188-196.
- <sup>35</sup> Bell, L. E. and T. K. Mattoo (2009). *Update on childhood urinary tract infection and vesicoureteral reflux*. Seminars in nephrology, Elsevier.
- <sup>36</sup> Vasudeva, P. and H. Madersbacher (2014). "Factors implicated in pathogenesis of urinary tract infections in neurogenic bladders: some revered, few forgotten, others ignored." *Neurourology and urodynamics* 33(1): 95-100.
- <sup>37</sup> Spinoit, A.-F., et al. (2015). "Urodynamic studies in children: Standardized transurethral video-urodynamic evaluation." *Journal of pediatric urology*.
- <sup>38</sup> Pinggera, G.-M., et al. (2005). "Effects of local estrogen therapy on recurrent urinary tract infections in young females under oral contraceptives." *European urology* 47(2): 243-249.
- <sup>39</sup> Khan, M., et al. (2015). "Botulinum toxin injection in the pediatric population with medically refractory neuropathic bladder." *Journal of pediatric urology*.
- <sup>40</sup> Gamé, X., et al. (2008). "Botulinum toxin A detrusor injections in patients with neurogenic detrusor overactivity significantly decrease the incidence of symptomatic urinary tract infections." *European urology* 53(3): 613-619.

- <sup>41</sup> Smellie, J. and I. Normand (1975). "Bacteriuria, reflux, and renal scarring." *Archives of Disease in Childhood* 50(8): 581.
- <sup>42</sup> Roussey-Kesler, G., et al. (2008). "Antibiotic prophylaxis for the prevention of recurrent urinary tract infection in children with low grade vesicoureteral reflux: results from a prospective randomized study." *The Journal of urology* 179(2): 674-679.
- <sup>43</sup> Hoberman, A. and R. Keren (2009). "Antimicrobial prophylaxis for urinary tract infection in children." *New England Journal of Medicine* 361(18): 1804.
- <sup>44</sup> Conway, P. H., et al. (2007). "Recurrent urinary tract infections in children: Risk factors and association with prophylactic antimicrobials." *JAMA* 298(2): 179-186.
- <sup>45</sup> Williams, G. and J. C. Craig (2011). "Long-term antibiotics for preventing recurrent urinary tract infection in children." *Cochrane Database Syst Rev* 3.
- <sup>46</sup> Carpenter, M. A., et al. (2013). "The RIVUR trial: profile and baseline clinical associations of children with vesicoureteral reflux." *Pediatrics: peds.* 2012-2301.
- <sup>47</sup> Craig, J. C. and G. J. Williams (2011). "Denominators do matter: it's a myth—urinary tract infection does not cause chronic kidney disease." *Pediatrics* 128(5): 984-985.
- <sup>48</sup> Lee, S. J. and J. W. Lee (2015). "Probiotics prophylaxis in infants with primary vesicoureteral reflux." *Pediatric Nephrology* 30(4): 609-613.
- <sup>49</sup> Altarac, S. and D. Papeš (2014). "Use of d-mannose in prophylaxis of recurrent urinary tract infections (UTIs) in women." *BJU international* 113(1): 9-10.
- <sup>50</sup> Afshar, K., et al. (2012). "Cranberry juice for the prevention of pediatric urinary tract infection: a randomized controlled trial." *The Journal of urology* 188(4): 1584-1587.
- <sup>51</sup> Fidan, K., et al. (2015). "The use of intravesical hyaluronic acid for recurrent urinary tract infections in children: a case-series study." *Renal failure* 37(10): 354-358.
- <sup>52</sup> Singh-Grewal, D., et al. (2005). "Circumcision for the prevention of urinary tract infection in boys: a systematic review of randomised trials and observational studies." *Archives of Disease in Childhood* 90(8): 853-858.
- <sup>53</sup> Nickavar, A. and K. Sotoudeh (2011). "Treatment and prophylaxis in pediatric urinary tract infection." *International journal of preventive medicine* 2(1).
- <sup>54</sup> Hannan, T. J., et al. (2012). "Host-pathogen checkpoints and population bottlenecks in persistent and intracellular uropathogenic *Escherichia coli* bladder infection." *FEMS Microbiol Rev* 36(3): 616-648.

<sup>55</sup> Hopkins, W. J., et al. (2007). "Vaginal mucosal vaccine for recurrent urinary tract infections in women: results of a phase 2 clinical trial." *The Journal of urology* 177(4): 1349-1353.

<sup>56</sup> Langermann, S., et al. (2000). "Vaccination with FimH Adhesin Protects Cynomolgus Monkeys from Colonization and Infection by Uropathogenic *Eschevichia coli*." *Journal of Infectious Diseases* 181(2): 774-778.

<sup>57</sup> Alteri, C. J., et al. (2009). "Mucosal immunization with iron receptor antigens protects against urinary tract infection." *PLoS Pathog* 5(9): e1000586.

<sup>58</sup> Naber, K. G., et al. (2009). "Immunoactive prophylaxis of recurrent urinary tract infections: a meta-analysis." *International journal of antimicrobial agents* 33(2): 111-119.